





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

**پایان نامه**

**جهت دریافت درجه دکترای تخصصی**

**طب کودکان**

عنوان:

**مقایسه اثربخشی رژیم اریتروپویتین نو ترکیب تزریقی همراه آهن خوراکی با رژیم آهن خوراکی**

**NICU به تنهایی بر خونسازی نوزادان نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم بستری در بخش**

استاد راهنما:

**مهر داد میرزا رحیمی دکتر**

استاد مشاور:

**دکتر منوچهر براک**

نگارش:

**دکتر محمد روحی زاده**

زمستان ۱۳۹۱

شماره پایان نامه:

۰۱۶

دانشمند کسی است که ارزش خویشی بشناسد و در جهل انسا

همین بس که قدر خویشی نداند.

«حضرت علمی»

**تقدیم به :**

**آقا علی بن موسی الرضا ....**

**که هر چه دارم از لطف و کرم اوست .**

این پایان نامه تقدیم می‌گردد به همسر مهربانم

سرکار خانم دکتر سیده عاطفه کاشانی

که یگانه خورشید آسمان قلب من است.

به پاس قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و

آسایش برای من فراهم آورده است.

به‌دلی که با واژه بی‌نحیب و مغرور تلاش؛ آشنایی دارد و تلاش راستین را می‌شناسد و

عطر رویایی آن را استشمام می‌کند و مراد راه رسیدن به اهداف عالی یاری می‌رساند.

و هم‌اکنون که حس تعهد و مسئولیت را در زندگی مان تملّو بی‌خدایی داده است.

با او که هستم و هر آنچه دارم از او است.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

دو باغبان زندگی ام، به پاس دلگشایی ایشان

و به پاس دعاایشان که از جوار حرم مطهر امام رضا (ع) پشتوانه ام بوده است.

تقدیم به:

مادر کرامی همسرم

به پاس لطف های بی دریغش،

به پاس محبت های مادرانه اش و به پاس کرم کردن سخات تنهایی ام.

به مصداق "من لم یشکر المخلوق، لم یشکر الخالق"

بسی شایسته است از استادان گرامی و فرهیخته:

جناب آقایان

دکتر مهرداد میرزاحیمی

دکتر منوچهر براک

دکتر رامین امامزادگان

دکتر جعفر خلفی

و

سرکار خانم دکتر افشان شرقی

که با کرامتی چون خورشید دانش بنده را با راهنمایی های کارساز و سازنده بارور

ساخته، تقدیر و تشکر نمایم.

اگر طبیب باشی باید علم اصول طب بدانی نیک، چه اقسام علمی و چه اقسام عملی و بدانی که آنچه در تن مردم موجود است یا طبیعی است یا خارج از طبیعت. ... و معالجات باید که تجربه بسیار کند و تجربه بر مردم معروف و مشهور نکند و باید که خدمتها کرده باشد و بیماران بسیار دیده و معالجت بسیار کرده باشد تا علت های غریب بر وی مشکل نشود و آنچه اندر کتب خوانده باشد به رأی العین همی بیند و به معالجت اندر نماند.

و باید که وصایای بقراط خوانده باشد تا اندر معالجت بیماران، شرط امانت و راستی به جای تواند آورد و پیوسته خویشتن پاک و جامه پاک و مطیب دارد و چون بر سر بیمار شود با بیمار تازه روی و خوش سخن باشد و بیمار را دلگرمی دهد که تقویت طبیب، بیمار را قوت حرارت غریزی بیفزاید.

... و اندر این باب سخن بسیار گفتم از آنچه من این علم را دوست دارم که علمی مفید است.

« قابوسنامه »



## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
<b>فصل اول: کلیات</b>	
۱-۱ مقدمه و بیان مساله.....	۲
۱-۲ اهداف و فرضیات.....	۴
۱-۲-۱ هدف کلی.....	۴
۱-۲-۲ اهداف اختصاصی.....	۴
۱-۲-۳ هدف کاربردی.....	۴
۱-۲-۴ فرضیات یا سؤالات تحقیق.....	۵
۱-۳ تعریف واژه‌های کلیدی.....	۵
<b>فصل دوم: پیشینه تحقیق</b>	
۲-۱ آنمی نوزادان.....	۸
۲-۲ بیماری همولیتیک نوزادی به علت ناسازگاری Rh.....	۱۲
۲-۳ بیماری همولیتیک نوزادی ناشی از ناسازگاری ABO.....	۲۰
۲-۴ اشکال دیگر بیماری همولیتیک.....	۲۲
۲-۵ آنمی فیزیولوژیک شیرخوارگی.....	۲۳
۲-۶ آنمی فقر آهن.....	۲۶
۲-۷ مطالعات مشابه.....	۳۱
۲-۷-۱ مطالعات داخلی.....	۳۱
۲-۷-۲ مطالعات خارجی.....	۳۲
<b>فصل سوم: مواد و روش ها</b>	

- ۳-۱ نوع مطالعه ..... ۳۹
- ۳-۲ محیط پژوهش ..... ۳۹
- ۳-۳ جامعه آماری و حجم نمونه ..... ۳۹
- ۳-۴ روش گردآوری اطلاعات ..... ۳۹
- ۳-۵ روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری ..... ۴۰
- ۳-۶ معیار ورود ..... ۴۰
- ۳-۷ معیار خروج ..... ۴۱
- ۳-۸ ملاحظات اخلاقی ..... ۴۱
- ۳-۹ محدودیت مطالعه ..... ۴۱
- ۳-۱۰ متغیر های مطالعه ..... ۴۲

#### فصل چهارم: نتایج

#### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- بحث ..... ۶۷
- نتیجه گیری ..... ۷۱
- منابع ..... ۷۲

## فهرست نمودار ها

عنوان	صفحه
نمودار ۱-۴ : توزیع جنسی بیماران .....	۴۴
نمودار ۲-۴ : توزیع سن حاملگی مادران نوزادان .....	۴۵
نمودار ۳-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک وزن تولد .....	۴۶
نمودار ۴-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک آپگار زمان تولد .....	۴۷
نمودار ۵-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک هموگلوبین بدو ورود (میلی گرم در دسی لیتر) .....	۴۸
نمودار ۶-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک آهن سرم بدو ورود .....	۴۹
نمودار ۷-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح فریتین (نانوگرم در میلی لیتر) بدو ورود .....	۵۰
نمودار ۸-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح رتیکولوسیت بدو ورود .....	۵۱
نمودار ۹-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح هموگلوبین حین ترخیص .....	۵۲
نمودار ۱۰-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح آهن سرم حین ترخیص .....	۵۳
نمودار ۱۱-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح فریتین سرم حین ترخیص .....	۵۴
نمودار ۱۲-۴ : فراوانی نوزادان به تفکیک سطح رتیکولوسیت حین ترخیص .....	۵۵
نمودار ۱۳-۴ : فراوانی شیرخواران به تفکیک سطح هموگلوبین ۳ ماه بعد .....	۵۶
نمودار ۱۴-۴ : فراوانی شیرخواران به تفکیک سطح آهن سرم ۳ ماه بعد .....	۵۷
نمودار ۱۵-۴ : فراوانی شیرخواران به تفکیک سطح فریتین سرم ۳ ماه بعد .....	۵۸
نمودار ۱۶-۴ : فراوانی شیرخواران به تفکیک سطح رتیکولوسیت ۳ ماه بعد .....	۵۹
نمودار ۱۷-۴ : فراوانی شیرخواران به تفکیک فراوانی دریافت خون .....	۶۵

## فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۴-۱: ارتباط میان سطح هموگلوبین (میلی گرم در دسی لیتر) بدو ورود و ۳ ماه بعد در گروه

مورد و شاهد ..... ۶۰

جدول ۴-۲: ارتباط میان سطح آهن سرم (میکروگرم در میلی لیتر) بدو ورود و ۳ ماه بعد در گروه

مورد و شاهد ..... ۶۱

جدول ۴-۳: ارتباط میان سطح فریتین سرم (نانوگرم در میلی لیتر) بدو ورود و ۳ ماه بعد در گروه

مورد و شاهد ..... ۶۲

جدول ۴-۴: ارتباط میان رتیکولوسیت (%) بدو ورود و ۳ ماه بعد در گروه مورد و شاهد ..... ۶۳

## چکیده

**مقدمه و بیان مسئله :** هورمون اصلی تنظیم کننده خونرسانی اریتروپویتین می باشد که از دوره جنینی تا نوزادی و بلوغ عامل تداوم خونسازی بوده و از طریق مهار آپوپتوزیس پیش سازهای رده اریتروئید باعث تکثیر، تمایز آنها به نرموبلاست و افزایش طول عمر گلبول های قرمز می گردد. کم خونی نارسا که به طور ثابت در نوزادان خیلی کم وزن دیده می شود، که یک کم خونی هیپوژنراتیو بوده و معمولاً از هفته دوم ظاهر گردیده و در دو ماهگی به شدت خود می رسد. این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی رژیم دارویی اریتروپویتین نوترکیب تزریقی همراه با آهن خوراکی و رژیم آهن خوراکی در خون سازی نوزادان نارس می باشد.

**مواد و روش ها :** مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی می باشد. در این مطالعه نوزادان خیلی کم وزن و نارس با وزن کمتر یا برابر ۱۵۰۰ گرم و سن داخل رحمی برابر یا کمتر از ۳۴ هفته وارد مطالعه شده و به طور تصادفی به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول دریافت کننده اریتروپویتین نوترکیب تزریقی (با دوز ۴۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن در روز ۳ روز در هفته) به همراه قطره آهن بوده و گروه دوم تحت عنوان گروه شاهد قطره آهن به تنهایی برای آنها تجویز گردید. سپس سطح هموگلوبین، رتیکولوسیت، اریتروپویتین و فریتین سرم بدو ورود، قبل از ترخیص و سه ماه بعد از ترخیص اندازه گیری شد. تمامی اطلاعات بیماران به همراه اطلاعاتی از قبیل اطلاعات دموگرافیک بیماران، در چک لیست هایی وارد و پس از تکمیل چک لیست ها اطلاعات حاصل وارد برنامه آنالیز آماری SPSS v16 شد و تحلیل گردید.

**نتایج :** در این مطالعه ۸۰ نوزاد شرکت نموده که در گروه مورد ۲۵ نوزاد (۶۲/۵ درصد) و در گروه شاهد ۲۴ نفر (۶۰ درصد) پسر که میانگین وزن این نوزادان پره ترم در گروه مورد  $1273/75 \pm 198/38$  گرم و در گروه شاهد  $1223/75 \pm 217/49$  گرم بود. نتایج نشان داد که تزریق فریتین توانست به صورت معنی داری از کاهش هموگلوبین و فریتین جلوگیری کرده و منجر به افزایش معنی دار در میزان رتیکولوسیت های بیماران گروه مورد گردد ولی نتوانست میزان تغییرات معنی داری بر روی سطح آهن سرم ایجاد نماید.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که تزریق اریتروپویتین در نوزادان نارس منجر به افزایش سطح رتیکولوسیت، هموگلوبین و فریتین می شود و این یافته با اکثریت مطالعات مشابه می باشد.

**واژه های کلیدی :** اریتروپویتین، نوزادان نارس، رژیم آهن خوراکی

# فصل اول

---

## مقدمه و بیان مسئله

## ۱-۱ مقدمه و بیان مسئله

کم خونی ناشی از نارسایی یک نوع کم خونی نورموکروم و نورموسیتیک با شمارش رتیکولوسیت پایین است که معمولاً بعد از هفته دوم عمر در نوزادان نارس بروز کرده و حداکثر شدت آن در دومین ماه عمر است (۱). کم خونی نارس با کاهش رتیکولوسیت و پاسخ ناکافی به اریتروپویتین در بسیاری از نوزادان نارس که به تزریق مکرر خون نیاز پیدا کردند مشخص می شود (۲). اطلاق کلمه فیزیولوژیک به این نوع کم خونی هنوز مورد بحث می باشد زیرا نوزادانی که مبتلا به این کم خونی هستند ممکن است علائم و نشانه های عدم کفایت اکسیژنی شدن بافتی را که بیانگر یک کم خونی واقعی است، نشان دهند (۳). اگرچه رشد سریع بدن یک عامل بروز این نوع کم خونی است، ولی علت اصلی بروز آن کمبود اریتروپویتین اندوژن حتی در شرایط هیپوکسیک می باشد (۱).

اریتروپویتین از دوره جنینی تا نوزادی و بلوغ عامل تداوم خونسازی بوده و از طریق مهار آپوپتوزیس پیش سازهای رده اریتروئید باعث تکثیر، تمایز آنها به نرموبلاست و افزایش طول عمر گلبول های قرمز می گردد (۴-۶). اریتروپویتین یک گلیکوپروتئین  $30/400$  دالتونی با  $165$  اسید آمینه می باشد که حاوی  $40\%$  کربوهیدرات است (۴). این هورمون در جنین از کبد و در بالغین عمدتاً از سلول های پری توبولر کلیه و مقدار ناچیزی از کبد تولید می گردد (۶ و ۷). ابتدا تصور می شد که اریتروپویتین فقط ساتیوکاین موثر بر خونسازی است. اما اکنون ثابت شده است که گیرنده های آن خیلی گسترده بوده و در تکامل سلول های آندوتلیال عروق، دستگاه گوارش و مغز انسان موثر می باشد (۷-۱۰). کم خونی نارس به طور ثابت در نوزادان خیلی کم وزن دیده می شود (۱۱). در سال ۱۹۸۵ اریتروپویتین نو ترکیب به صورت تجارتي ساخته و برای درمان و پیشگیری